

Idiopathische und medikamentös bedingte erworbene aplastische Anämien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

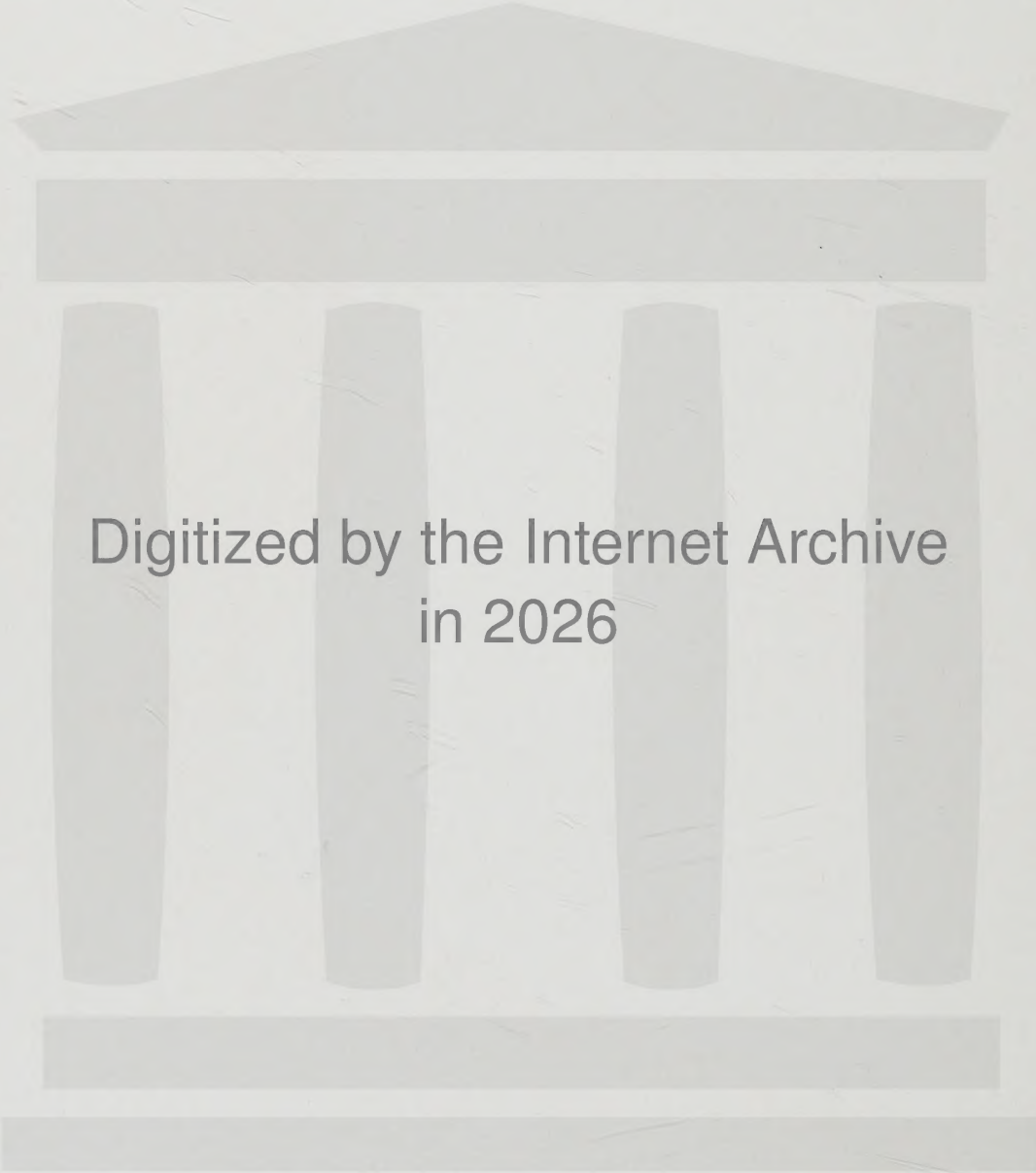
vorgelegt von

Hansruedi Walder

Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. Frick und PD Dr. G. Keiser

Zürich 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0060

Idiopathische und medikamentös bedingte erworbene aplastische Anämien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Hansruedi Walder

Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. Frick und PD Dr. G. Keiser

Zürich 1971

Meinen lieben Eltern gewidmet!



Idiopathische und medikamentös bedingte erworbene aplastische Anämien

Einleitung

Da sich in den letzten Jahren die Berichte über erworbene Panzytopenien, insbesondere angeblich medikamentös bedingte, häuften, drängte sich der Gedanke auf, diese Erkrankung anhand eines ausgedehnteren Patientengutes einmal eingehend zu untersuchen. Vor allem interessierten die Fragen, ob die Krankheit wirklich so häufig sei, wie es den Anschein macht, ob unter der Diagnose idiopathische Panzytopenie nicht oft auch toxisch bedingte Knochenmarksveränderungen einge-reiht würden, und schliesslich, welche Medikamente ur-sächlich in Frage kommen könnten. Ausserdem wären mit einem grösseren Krankengut, nebst der Beantwortung dieser ätiologischen Fragen, auch eher prognosti-sche Aussagen möglich. Eine ausgedehntere Sammlung von Panzytopeniefällen besteht bis jetzt erst in den USA. Oft wurden Stimmen laut, die, vielleicht zu Recht, bezweifelten, dass die amerikanischen Regeln bedenkenlos auch auf unser hiesiges Krankengut über-tragen werden dürfen. Eine spezifisch schweizerische Statistik in grösserem Rahmen könnte diese Zweifel be-seitigen oder aber zur Gewissheit verstärken.

Aufgabe

Wie aus der Einleitung hervorgeht, bestand die Auf-gabe darin, in der Nordostschweiz möglichst viele Fälle mit der Hauptdiagnose Panzytopenie zu sammeln. Die Krankengeschichten sollten hinsichtlich der Aetiologie kritisch gesichtet und insbesondere folgende Fragen ge-klärt werden:

1. Wie viele der diagnostizierten Panzytopenien sind me-dikamentös bedingt, wie viele sind idiopathisch, d. h. ätiologisch ungeklärt?
2. Welche Medikamente kommen ursächlich in Frage?
3. Welche Noxen sind am häufigsten aufgetreten?
4. Kann für die einzelnen Medikamente prognostisch etwas ausgesagt werden?

In einer späteren Phase sollte die Katamnese aller Pa-tienten genauer verfolgt und dabei vor allem auf fol-gende Fragen Gewicht gelegt werden:

1. Wie gross ist die Letalität für die beiden ätiologi-schen Gruppen?
2. Wie gross ist die durchschnittliche Ueberlebenszeit?
3. Kann man anhand der initialen Blutwerte etwas über die Prognose aussagen?
4. Ist der Knochenmarkszellgehalt entscheidend?

Vorgehen

Zunächst musste das Material gesammelt werden. An-hand eines Fragebogens an die Chefärzte wurde fest-gestellt, welche Spitäler über Fälle von Panzytopenien verfügten und wer sich an der Studie beteiligen würde. Die medizinischen Kliniken von 15 Spitälern der Nord-ostschweiz stellten auf die Anfrage hin ihre Kranken-geschichten der letzten fünf bis zehn Jahre, also ma-ximal von 1959 bis 1969, in verdankenswerter Weise zur Einsichtnahme zur Verfügung. Zum Teil wurden die Akten sogar ans Bürgerspital Zug gesandt, an ande-ren Kliniken mussten sie an Ort und Stelle durchge-sehen werden. Unter diesem bereitgestellten Material fanden sich viele Fälle, die schon bei der ersten Durch-sicht gemäss später zu erwähnenden Gesichtspunkten ausgeschlossen werden mussten.

Begriffsbestimmungen

Panzytopenie, Panmyelopathie, Panmyelophthise und erworbene aplastische Anämie sind Synonyma für die gleiche Knochenmarkserkrankung. In der Folge findet nur noch der vor allem im angloamerikanischen Sprachgebrauch verbreitete Name «aplastische Anämie» Verwendung. Dieser Begriff beinhaltet nicht nur eine Beeinträchtigung der roten Zellreihe, sondern aller drei blutbildenden Systeme des Knochenmarkes, also eine Anämie, eine Leukopenie und eine Thrombopenie.

Die Diagnose einer aplastischen Anämie beruht auf mehreren Blutuntersuchungen und dem Knochenmarks-ausstrich. Die unteren Blutnormwerte waren für die Hämoglobinkonzentration auf 13 bzw. 12 g %, für die Leukozyten 4000 und für die Thrombozyten 150 000/mm³ festgelegt.

In die Statistik wurden nur die Fälle von erworbener aplastischer Anämie, und zwar die idiopathischen und medikamentös bedingten Formen, aufgenommen. Zunächst mussten alle Panzytopenien mit Splenomegalie, Osteomyelosklerose, Osteomyelofibrose, alle Retikulo- sen, Leukämien und diffusen Knochenmarksneoplasien, sodann alle durch Bestrahlung und Zytostatika erwor- benen aplastischen Anämien ausgeschlossen werden (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1. Differentialdiagnose der erworbenen aplastischen Anämie.

1. Panzytopenie mit Splenomegalie	9
2. Pancytopenie mit Osteosklerose-, -fibrose, -myelosklerose	12
3. Retikulose { reaktiv neoplastisch	27
4. Leukämie (aleukämisch)	22
5. Diffuse KM-Neoplasie	6
6. LE	0

Statistik

Bei der statistischen Auswertung der Resultate (in Zusammenarbeit mit dem Biostatistischen Zentrum der Universität Zürich, Prof. Marthaler) gelangte die t-Ver- teilung zur Anwendung. Als Signifikanzgrenze galt ein p von 0,05. Mussten drei Durchschnittswerte miteinan- der verglichen werden, so geschah dies mit der F-Ver- teilung. In der Abb. 6 wurde zur übersichtlichen graph- ischen Darstellung der Vertrauensbereich

(Standardfehler $\times t = t \times S/\sqrt{N}$)

anstelle der Standardabweichung eingezeichnet, da diese teilweise bis auf Null ging. Die Ueberlebenszeiten zeigten eine asymmetrische Zahlenverteilung, so dass bei ihrer Auswertung mit den reziproken Werten ge- rechnet wurde. Da man dabei keinen S-Wert erhält, wurden die Extremwerte nach der graphischen Dar- stellung jeweils tabellarisch festgehalten.

Resultate

Patientengut

Insgesamt konnten 172 Fälle von aplastischer Anämie zusammengestellt werden.

a) Die Inzidenz der Krankheit schwankte von mini- mal 0,04 bis maximal 0,33 % des jährlichen Gesamt-

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG
BEI 172 PATIENTEN MIT APLASTISCHER ANÄMIE

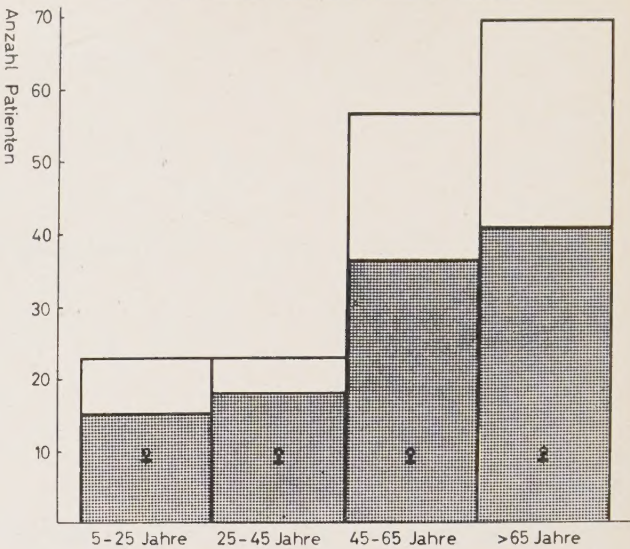


Abb. 1

patientengutes der einzelnen Spitäler, was eine durch- schnittliche Häufigkeit von 0,115 % pro Jahr ergibt.

b) Geschlechtsverteilung: Wir fanden 65 (37,7 %) Pa- tienten und 107 (62,3 %) Patientinnen mit aplastischer Anämie (vergleiche Abbildung 1).

c) Die Altersverteilung (vergleiche Tab. 2 und Abbil- dung 1) zeigte folgendes Bild: In der Altersgruppe zwi- schen 5 und 25 Jahren und in derjenigen zwischen 25 und 45 Jahren fanden sich gleichviele Patienten, dann ergab sich mit zunehmendem Alter ein Anstieg. Die idiopathischen Fälle weisen ausser einem kleinen Häu- figkeitsgipfel in der Jugend mehr oder weniger die gleiche Altersverteilung auf wie die medikamentösen. In der untersten Kolonne der Tabelle wurde noch die Altersverteilung der verstorbenen Patienten eingezeich- net (Tab. 2).

Zur Zeit der Diagnosestellung war der jüngste Pa- tient 11 Jahre, der älteste 89 Jahre, das Durchschnitts- alter betrug 55,5 Jahre.

d) Die ersten für die aplastische Anämie spezifischen Symptome, welche die Patienten zum Arzt führten, wa- ren bei 64 (37,2 %) Zeichen der hämorrhagischen Dia- these (Epistaxis, Menorrhagien, Petechien und Suffusio- nen), bei 21 (12,2 %) Patienten Fieberzustände und In-

Tabelle 2 Altersverteilung

	5-25 Jahre	25-45 Jahre	45-65 Jahre	> 65 Jahre	Total
medikamentös	10	14	36	41	101
idiopathisch	13	9	20	29	71
gesamt, total	23 (13,4%)	23 (13,4%)	56 (32,5%)	70 (40,7%)	172 (100%)
verstorbene Patienten	14 (12,9%)	10 (9,3%)	33 (30,6%)	51 (47,2%)	108 (100%)

fektionen und bei 87 (50,6 %) Patienten Zeichen der Anämie (Müdigkeit, Schwindel, Blässe, Dyspnoe).

e) Bei der klinischen Untersuchung konnte in 17 Fällen die Milz sicher palpiert werden, also bei nur 9,9 % aller 172 Patienten. Sechs davon wiesen gleichzeitig eine Hepatomegalie auf. Die klinisch ausgesprochenen Splenomegalien mit einer Milzgrösse von mehr als drei Querfingern wurden primär ausgeschlossen.

f) Hämatologische Daten: Im Durchschnitt betrugen die initial (bei Eintritt ins Spital) gemessenen Werte der Hämoglobinkonzentration 7,84 g% (tiefster Wert 3,2 g%), die durchschnittliche Leukozytenzahl war 2150 (tiefster Wert 100) (Lymphozyten 54,7 %, Neutrophile 33,6 %), die durchschnittliche Thrombozytenzahl war 28 400 (tiefster Wert 1000), während sich die Retikulozytenzahlen zwischen 0 und 61 % bei einem Durchschnittswert von 17,7 % bewegten. Im Knochenmarksausstrich, der natürlich in jeder Klinik von einem anderen Untersucher beurteilt wurde, fand sich bei: 97 Patienten (56,4 %) ein verminderter, 32 Patienten (18,6 %) ein normaler und 31 Patienten (18,0 %) gar ein gesteigerter Zellgehalt. Von 12 Patienten (7,0 %) waren leider aus den Akten keine Angaben über die Knochenmarkszellularität erhältlich.

In diesem Zusammenhang interessierte auch noch die Frage nach der Beziehung zwischen Knochenmarkszellularität und durchschnittlicher Retikulozytenzahl, d. h., ob sich die Retikulozytenzahlen gleich wie der Zellgehalt des Knochenmarks verhielten.

Die Patienten mit verminderter Knochenmarkszellularität zeigten eine durchschnittliche Retikulozytenzahl von 16,3 %, diejenigen mit normaler Zellularität eine Zahl von 21,4 %, und jene mit erhöhtem Zellgehalt wiesen im Durchschnitt eine Retikulozytenzahl von 19,7 % auf. Mit andern Worten schien eine normale Knochenmarkszellularität mit der höchsten durchschnittlichen Retikulozytenzahl vergesellschaftet zu sein.

Die Bestimmung des Serumeisens ergab bei nur vier Patienten Werte unter 80 Gamma%, bei sechs Patienten Normalwerte und in 36 Fällen erhöhte. Der Durchschnitt lag bei 199 Gamma% (Minimum 6 Gamma%, Maximum 398 Gamma%).

Auf der Suche nach einem eventuellen immunologischen Zusammenhang bei der Entstehung der aplastischen Anämie fanden wir in unserem Patientengut sieben Fälle mit positivem Coombs-Test oder positivem Antikörpernachweis.

Aetiologie

Ist die Diagnose aplastische Anämie gestellt, taucht sofort die Frage nach der Aetiologie auf, d. h. ob eine idiopathische oder medikamentös bedingte aplastische Anämie vorliegt. Lassen sich die beiden Formen überhaupt unterscheiden? Eine Differentialdiagnose auf Grund von Symptomen und Befunden ist nicht möglich. Einzig aus der Anamnese kann man Hinweise bekommen, ob es sich um eine medikamentös bedingte aplastische Anämie handeln könnte. Die Frage, wie gross

die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Medikament als Knochenmarksnexe wirkt, kann nur anhand grosser Sammelstatistiken, wie sie in Amerika existieren, eingermassen, wenn auch nur ungenügend, beantwortet werden. Der Beweis der ätiologischen Rolle einer bestimmten Substanz kann bei dieser lebensgefährlichen Krankheit durch Provokationstest nur in den seltensten Fällen erbracht werden.

Nach Ansicht des Council on Drugs of the American Medical Association besteht aber auf Grund der Registry on Blood Dyscrasias kein Zweifel darüber, dass es Medikamente gibt, welche zu schweren Knochenmarksschädigungen führen können. Darunter sollten drei Gruppen unterschieden werden (8):

Gruppe I: Sichere toxische Substanzen: Für diese Gruppe wird postuliert, dass das Medikament maximal sechs Monate vor Auftreten der ersten Symptome verabreicht wurde.

Gruppe II: Wahrscheinlich toxische Substanzen: Dazu gehören Medikamente, welche möglicherweise eine aplastische Anämie zur Folge haben können. Es werden keine Angaben über Dosis und Zeitintervall zwischen

Tabelle 3

Aplastische Anämien in 15 Spitälern der NO-Schweiz

	Medika- ment allein	Med. in Komb. mit anderem	Total	Gestorben
GRUPPE I				
Chloramphenicol	25	19	44	34 (77,2%)
Phenylbutazon	6	2	8	4 (50%)
Hydantoin/Mesantoin	3	3	6	1 (16,6%)
Gold	1	5	6	2 (33,3%)
andere Medikamente	4	3	7	5
Total	39	32	71	46 (64,7%)
GRUPPE II				
Phenacetin	2	7	9	5
Phenylbutazon		2	2	1
Chloramphenicol	1	1	2	1
andere Medikamente	5	1	6	3
Total	8	11	19	10 (52,6%)
GRUPPE II				
Penicillin	1	1	2	1
mehrere Insektizide	1		1	1
Phenacetin/(Treupel)	1	1	2	
andere Medikamente	6		6	4
Total	9	2	11	6 (54,5%)
Total medikamentös bedingt	56	45	101 (58,8%)	62 (61,8%)
GRUPPE IV idiopathisch			71 (41,2%)	46 (64,7%)
GESAMTTOTAL			172 (100%)	108 (62,7%)

	Med. allein	Mit anderen Med.	Total	Gestorben
GRUPPE I				
Chloramphenicol	25	19	44	34 (77,2%)
Phenylbutazon	6	2	8	4 (50,0%)
Hydantoin/Mesantoin	3	3	6	1
Gold	1	5	6	2
Salazopyrin	1		1	
Benzol	1		1	1
Radiumtrinkkur	1		1	1
Thorotrast		1	1	1
Daraprim	1		1	
Lederkyn		1	1	1
Pyramidon		1	1	1
Total	39	32	71	46
GRUPPE II				
Phenylbutazon		2	2	1
Chloramphenicol	1	1	2	1
Phenacetin	2	7	9	5
Thyreocordon	1		1	1
Neo-Mercazole	1		1	
Nadisan	1		1	1
Dosulfin	1		1	
Dormac (Pyramidon)	1		1	1
Tuberkulostatika		1	1	
Total	8	11	19	10
GRUPPE III				
Penicillin	1	1	2	1
Phenacetin, Treupel	1	1	2	
mehrere Insektizide	1		1	1
Madribon	1		1	
Ponstan	1		1	1
Chlorthiazid	1		1	1
Tetrazykline	1		1	
Insidon	1		1	1
Venacil (Abmagerungsmittel)	1		1	1
Total	9	2	11	6
Total medikamentös bedingt	56	45	101	62
GRUPPE IV				
Idiopathisch			71	46
GESAMTTOTAL			172	108

Verabreichen des Mittels und Auftreten der Symptome gemacht.

Gruppe III: Medikamente, deren Toxizität nicht ausgeschlossen werden kann, die jedoch unbewiesen bleibt.

Innerhalb der drei Gruppen werden noch zwei Kategorien unterschieden:

Kategorie 1: Das betreffende Medikament wurde zusammen mit einem andern fraglich toxischen verordnet.

Kategorie 2: Das Medikament wurde allein verordnet.

Diese Ausführungen waren nötig, um die in der Folge immer wieder gebrauchte Einteilung in vier Gruppen (Gruppe IV = idiopathische erworbene aplastische Anämien) zu verstehen, wenn ein Vergleich mit den amerikanischen Zahlen möglich sein soll.

Nun zurück zu den (ätiologischen) Resultaten (vergleiche Tabelle 3).

Gruppe I weist 71 Patienten (41,1 %) auf. Sie wird angeführt durch das Medikament Chloramphenicol mit 44 Fällen (davon erhielten 25 Patienten Chloramphenicol allein, 19 erhielten es in Kombination mit einem andern möglicherweise toxischen Medikament). Es folgen Phenylbutazon mit 8, Hydantoin-Mesantoin-Präparate und Gold mit je 6 Fällen. Ausserdem finden wir je einen Fall von Salazopyrin, Benzol, Radiumtrinkkur, Thorotrast, Pyramidon, Lederkyn, Daraprim. 64,7 % der Patienten sind gestorben. (Siehe Tabelle 3.)

Bei Gruppe II mit 19 Patienten (11 %) steht an der Spitze Phenacetin mit 9 Fällen, gefolgt von Phenylbutazon und Chloramphenicol (die letzte Medikation liegt mehr als sechs Monate zurück). 52 % der Patienten sind gestorben.

In Gruppe III geniesst kein Medikament eine Vorzugsstellung. 54 % der Patienten sind gestorben.

Zur Gruppe IV gehören alle Patienten, bei denen trotz intensiven Suchens keine mögliche ursächliche Noxe gefunden werden konnte. Auch von diesen 71 Patienten mit idiopathischer aplastischer Anämie sind, wie in Gruppe I, 46 (64,7 %) ad exitum gekommen.

Anhang: In Ergänzung zur summarischen Tabelle 3 wird nebenstehend noch die vollständige Liste der ätiologisch in Frage kommenden Medikamente aufgeführt:

3. Prognose (vergleiche Tabelle 4)

Leider konnte bei 17 Patienten (9,9 %) nach Entlassung aus dem Spital nichts mehr über ihr weiteres Schicksal in Erfahrung gebracht werden. Teils waren sie ins Ausland verreist, teils konnten auch die ehema-

Tabelle 4 Prognose von 172 medikamentösen und idiopathischen Fällen

		Noch lebende Patienten		Total	Gestorbene Patienten total	Patienten mit unbekannter Katamnese	Total
		geheilt oder stark gebessert	nicht gebessert				
Gruppe 1	medikamentös	19	2	21 (29,6%)	46 (64,8%)	4 (5,6%)	71 (100%)
Gruppe 2		4	1	5 (26,3%)	10 (52,6%)	4 (21,1%)	19 (100%)
Gruppe 3		5	0	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0	11 (100%)
Gruppe 4		7	9	16 (22,5%)	46 (64,8%)	9 (12,7%)	71 (100%)
Total		35	12	47 (27,3%)	108 (62,8%)	17 (9,9%)	172 (100%)

ligen Hausärzte keine Auskünfte mehr erteilen, da sie die Patienten aus dem Auge verloren hatten.

Ende Dezember 1969 waren 108 Patienten (62,8 %) bereits verstorben und nur noch 47 (27,3 %) am Leben. 36 davon konnten als geheilt oder weitgehend gebessert betrachtet werden. Elf waren noch nicht geheilt. (Vier davon litten noch immer an einer vollständigen Panzytopenie, sieben waren in eine Teilremission eingetreten. Die Anämie zeigte dabei die beste Heilungstendenz, während die Leukozyten und Thrombozyten tief blieben.)

Abbildung 2 zeigt die Ueberlebenszeit der noch nicht geheilten Patienten. Zwei davon überlebten bereits zehn Jahre seit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.

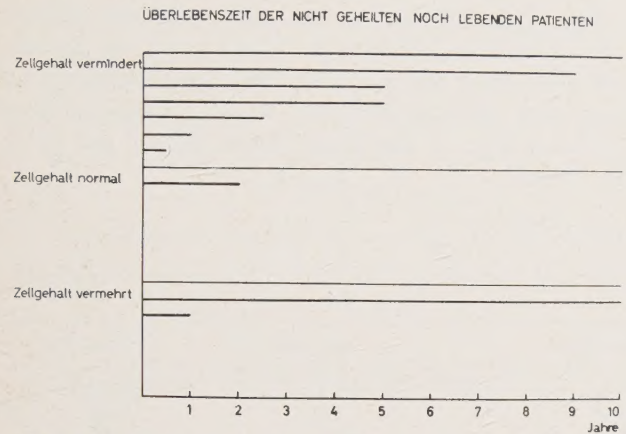


Abb. 2

Abbildung 3 stellt die Zeit dar, die vom Termin der Diagnosestellung bis zur gesicherten Heilung, d. h. bis zum Blutbefund, auf Grund dessen der Patient als geheilt betrachtet werden konnte, verstrichen war.

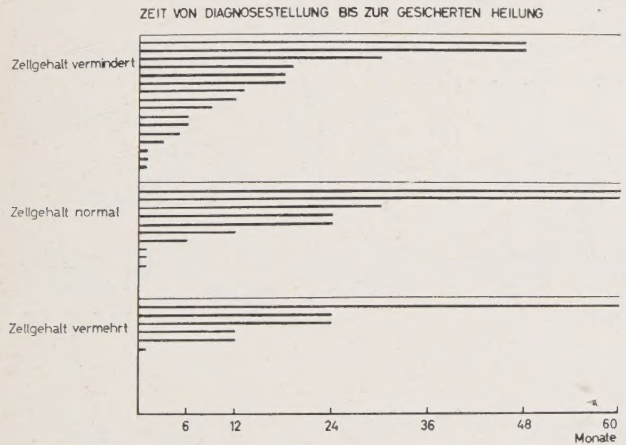


Abb. 3

Die letal ausgegangenen Fälle zeigten mehr oder weniger die gleiche prozentuale Altersverteilung wie alle Fälle ohne Berücksichtigung ihrer Prognose (vergleiche

Tabelle 2). Immerhin fiel eine geringe Zunahme der Letalität für die Patienten über 65 Jahre gegenüber denjenigen zwischen 25 und 45 Jahren auf.

Die durchschnittliche Ueberlebensdauer seit Diagnosestellung betrug 16,3 Monate. Unterschied man wieder medikamentöse und idiopathische aplastische Anämien, so war sie für die medikamentösen 13,8 und für die idiopathischen 20 Monate (vergleiche Abbildung 4).

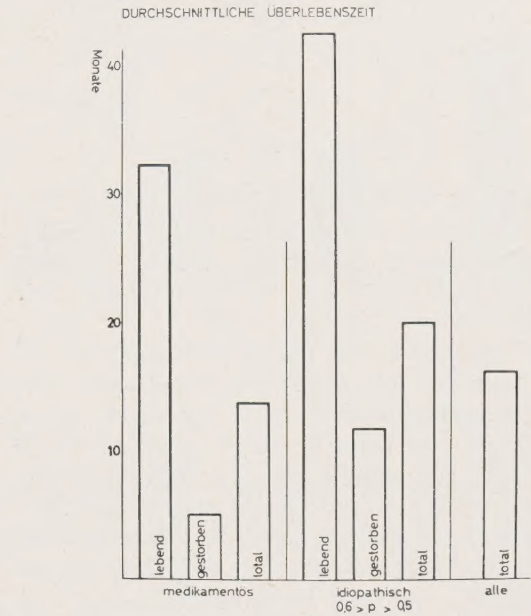


Abb. 4

Diese Differenz war aber statistisch nicht signifikant ($0,6 > p > 0,5$).

Abbildung 5 zeigt die Ueberlebensrate bei 147 Patienten, deren Katamnese in Erfahrung gebracht werden konnte. Nach einem halben Jahr lebten nur noch 45 % aller Patienten, nach einem Jahr noch 35,3 % und nach zwei Jahren 23,8 %. Auch hier nimmt die Kurve für die idiopathischen Fälle einen anscheinend etwas günstigeren Verlauf als diejenige der medikamentösen.

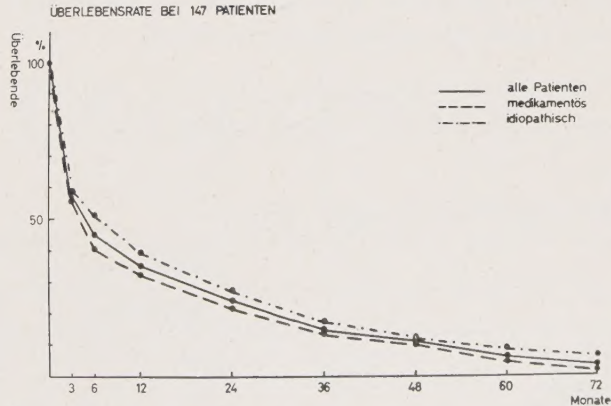


Abb. 5

Nun interessierte vor allem die Frage, ob hämatologischen Daten eine gewisse prognostische Aussagekraft zukomme (vergleiche hiezu Abbildung 6 und Tabelle der Extremwerte).

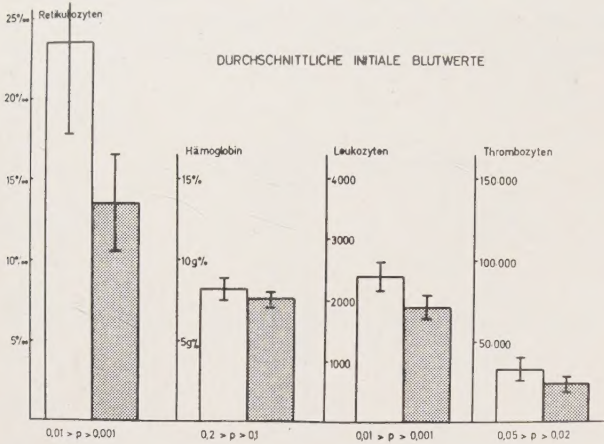


Abb. 6

Schwankungen der initialen Blutwerte

	Lebende		Tote	
	niedrigster Wert	höchster Wert	niedrigster Wert	höchster Wert
Hämoglobin	3,8 g %	12,7 g %	3,2 g %	12,5 g %
Leukozyten	700	4 000	100	4 000
Thrombozyten	2000	100 000	1000	100 000
Retikulozyten	0‰	61‰	0‰	50‰

Die initial gemessene Hämoglobinkonzentration betrug für die letal ausgegangenen Fälle im Mittel 7,6 g⁰/₀, für die Ueberlebenden 8,2 g⁰/₀ und erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p > 0,1$). Hingegen für die Retikulozyten (Durchschnittswerte 13,5 ‰ bzw. 23,5 ‰, $0,01 > p > 0,001$), für die Leukozyten (Durchschnittswerte 1900 und 2400, $0,01 > p > 0,001$) und für die Thrombozyten (Durchschnittswerte 24 000 bzw. 33 000, $0,05 > p > 0,02$) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede.

Die durchschnittliche Ueberlebensdauer als Funktion der initial gemessenen Blutwerte wird aus Abbildung 7 (und Tabelle der Schwankungen) ersichtlich.

War die Retikulozytenzahl bei Eintritt $< 5 ‰$, so betrug die Ueberlebenszeit im Durchschnitt nur sieben Mo-

nate, bewegte sie sich im Normbereich (5 bis 15 ‰), so war die Ueberlebenszeit bereits auf 12,5 Monate angestiegen und stieg noch höher bei Retikulozytenzahlen über 15 ‰. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$). Ebenso signifikant verschieden zeigte sich die Ueberlebenszeit für Leukozytenwerte (11,9 Monate, wenn die Leukozyten bei Eintritt unter 2000 blieben, und 21,7 Monate für Leukozyten über 2000). Nicht signifikant verschieden waren dagegen die durchschnittlichen Ueberlebenszeiten als Funktion der initialen Hämoglobinkonzentration (Grenze 8 g⁰/₀) sowie als Funktion der bei Spitaleintritt gemessenen Thrombozytenwerte (Grenze 20 000).

Die Abbildungen 8 bis 11 zeigen den Kurvenverlauf der Ueberlebensrate als Funktion der initialen Blutwerte.

Das eindrucklichste Bild vermitteln wiederum die Retikulozytenzahlen. Blieben die Werte unter 5 ‰, so lebten nach einem Jahr nur mehr 18 ‰ aller Patienten und nach drei Jahren keiner mehr. Waren sie dagegen über 15 ‰ vermehrt, so überlebten 55,8 ‰ ein Jahr und 33 ‰ drei Jahre.

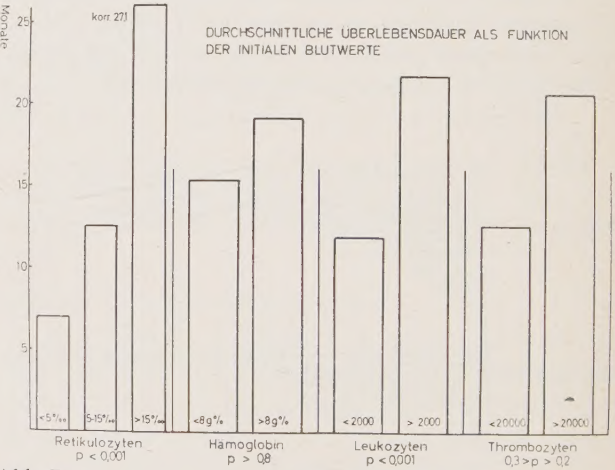


Abb. 7

Schwankungen der Ueberlebenszeiten in Monaten

	Unterhalb Grenze		Oberhalb Grenze	
	niedrigster Wert	höchster Wert	niedrigster Wert	höchster Wert
Hämoglobin	0,5	108	0,5	120
Leukozyten	0,5	108	0,5	120
Thrombozyten	0,5	96	0,5	120
Retikulozyten	0,5	30	0,5	108

Todesursache

	Infekt	Blutung	Keine Sektion	Total
Gruppe I	17	22	7	46
Gruppe II	2	7	1	10
Gruppe III	2	3	1	6
Gruppe IV	10	26	10	46
Total	31	58	19	108
%-Werte	28,7	53,7	17,6	100

ÜBERLEBENSRATE ALS FUNKTION DER INITIALEN HÄMOGLOBINKONZENTRATION

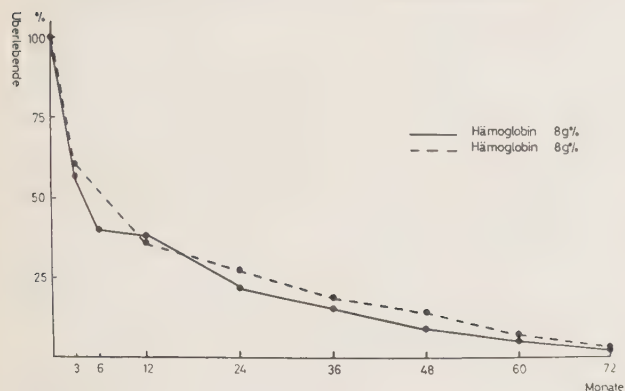


Abb. 8

ÜBERLEBENSRATE ALS FUNKTION DER INITIALEN RETIKULOZYTENZAH

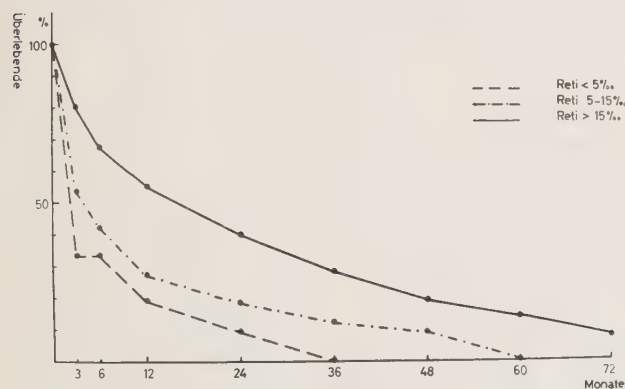


Abb. 9

ÜBERLEBENSRATE ALS FUNKTION DER INITIALEN LEUKOZYTENZAH

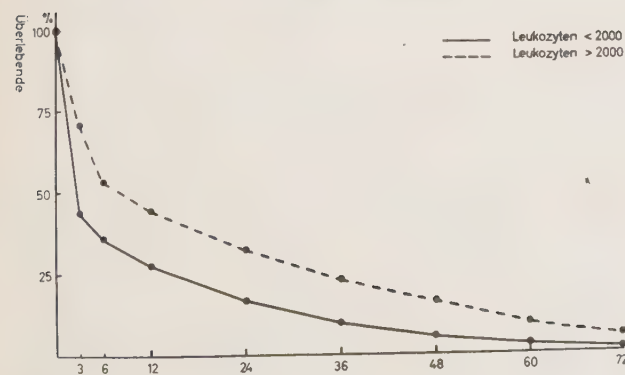


Abb. 10

ÜBERLEBENSRATE ALS FUNKTION DER INITIALEN THROMBOZYTENZAH

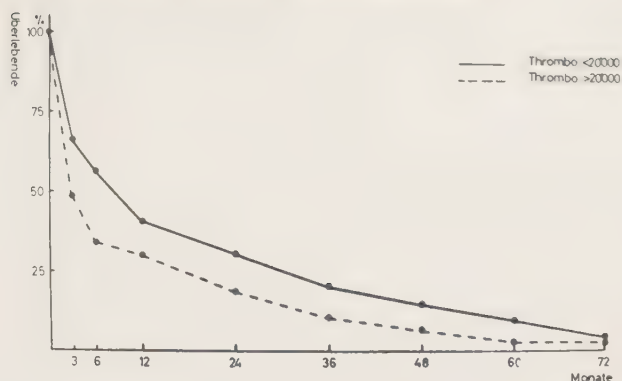


Abb. 11

Schliesslich interessierte noch die Beziehung zwischen Zellularität des Knochenmarks und Prognose. Die medikamentös bedingten aplastischen Anämien zeigten auch hier praktisch das gleiche Bild wie die idiopathischen.

Bei 97 Patienten (56,3 %) war der Zellgehalt im Knochenmarkausstrich bei der ersten Punktion nach Spitaleintritt vermindert. 64 Patienten (65,9 %) waren davon an ihrem Leiden verstorben und 25 (25,7 %) noch am Leben, während von 8 die Katamnese unbekannt blieb. Von den 32 Patienten mit normalem Zellgehalt starben 18, (56,2 %), am Leben blieben 11 (34,3 %) und von denen mit vermehrtem Zellgehalt starben 19 (61,2 %) und 25,8 % lebten Ende Dezember 1969 noch. Der Zellgehalt sagte also scheinbar wenig über die Prognose aus. Zum selben Resultat führte auch die Berechnung der durchschnittlichen Ueberlebenszeit als Funktion des Knochenmarkzellgehaltes. Sie betrug 14 Monate für die Patienten mit verminderter Zellularität, 26,9 Monate für Patienten mit norma-

DURCHSCHNITTliche ÜBERLEBENSZEIT ALS FUNKTION DER KNOCHENMARKSZELLULARITÄT

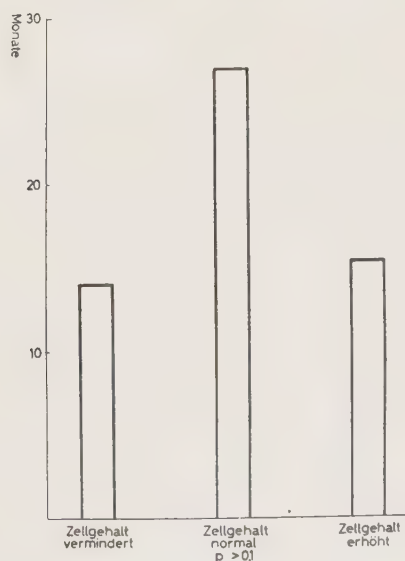


Abb. 12

lem Zellgehalt und sank schliesslich wieder auf 15,4 Monate bei den Patienten mit hyperplastischem Mark (vergleiche Abbildung 12).

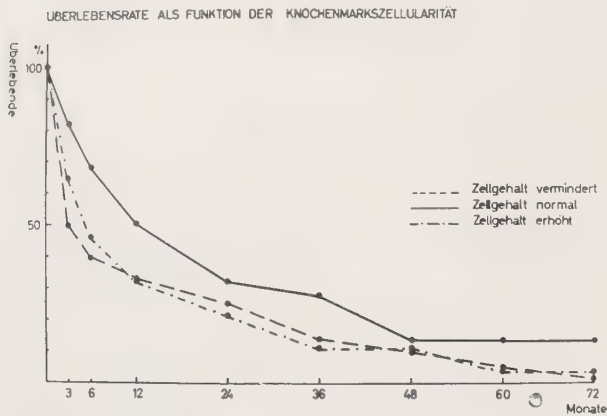


Abb. 13

Eine normale Knochenmarkszellularität schien also die beste prognostische Bedeutung zu haben, doch konnten wir dies statistisch nicht sichern ($p > 0,1$).

Abbildung 13 zeigt schliesslich noch den Kurvenverlauf für die Ueberlebensrate der drei Kollektive.

Bei den 108 verstorbenen Patienten wurde die Todesursache zu eruieren versucht. Leider konnte bei neunzehn Verstorbenen keine Sektion durchgeführt werden. 58 Patienten starben an den Folgen der Thrombopenie, meist an einer unstillbaren Blutung im Bereiche des Magen-Darm-Traktes oder an einer Hirnblutung. 31 Patienten fielen einem unheilbaren Infekt zum Opfer (vergleiche Tabelle).

Diskussion

1. Klinik

Die Altersverteilung bestätigt die Befunde anderer Autoren (1, 2, 3) insofern nicht ganz, als sie einen deutlichen Häufigkeitsgipfel bei den Patienten in den 20er Jahren vermissen lässt und die Erkrankung in der mittleren Altersgruppe (25 bis 45 Jahre) nicht seltener auftritt.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (1, 4) sind die Frauen in unserer Serie eindeutig häufiger betroffen. Mohler (4) fand ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,2 : 1 unter 50 Jahren und 1,8 : 1 über 50 Jahren. Die eigenen Ergebnisse stimmen allerdings mit anderen veröffentlichten Angaben überein (2, 3, 5, 8).

Die Häufigkeit, mit der die aplastische Anämie bezogen auf das Gesamtkrankengut auftrat, ist nicht unbeachtlich. Die Inzidenz von 0,11 % pro Jahr, wie sie für die 172 Fälle gefunden wurde, stimmt mit den Angaben von Bernard und Najean (5) überein, die die Krankheit zwischen 1958 und 1963 mit einer Häufigkeit von 0,09 bis 0,3 % des gesamten jährlichen Patientengutes gefunden haben.

Die ersten spezifischen Symptome unserer Patienten waren bei mehr als 50 % ausgesprochene Müdigkeit,

Schwäche und Blässe, also Zeichen der Anämie, bei etwa 37 % traten aus scheinbar voller Gesundheit heraus Blutungen, Petechien und Suffusionen auf, während nur 12 % aller Patienten wegen Infektionen in ärztliche Behandlung kamen. Dasselbe fanden auch Straub und Frick (2) sowie Mohler und Leavell (4).

Nur 17 Patienten wiesen eine sicher palpable Milz auf. Alle Fälle mit ausgesprochener Splenomegalie wurden primär ausgeschlossen. Gewisse Autoren (6) fordern dies für die Diagnose ihrer 40 Fälle von erworbener aplastischer Anämie und ordneten alle Patienten mit Splenomegalie unter die splenogenen Panzytopenien ein. Auch Scott (1) fand nur bei einem von 39 Patienten eine Splenomegalie.

In Uebereinstimmung mit der Literatur wiesen die meisten Patienten einen erhöhten Serumeisenwert auf. Dies ist wahrscheinlich auf eine in grossen Eisenstoffwechseluntersuchungen (1, 7) nachgewiesene Eiseneinbaustörung zurückzuführen. Da im eigenen Krankengut nur bei wenigen Fällen Eisenstoffwechseluntersuchungen und Messungen der Erythrozytenüberlebenszeit durchgeführt worden waren, musste auf eine systematische Auswertung verzichtet werden.

Immerhin zeigten sieben Patienten einen positiven Coombs-Test oder positiven Antikörpertiter gegen Erythrozyten, Leukozyten oder Thrombozyten. Dies im Gegensatz zu den Angaben von Bernard und Najean (6) sowie Straub und Frick (2), die in ihrem Krankengut von vierzig, bzw. siebzehn Patienten vergeblich danach gesucht hatten.

2. Aetiologie

Auf die Problematik der Unterscheidung zwischen medikamentöser und idiopathischer Form der aplastischen Anämie wurde bei der Besprechung der Resultate bereits hingewiesen, doch zweifelt wohl heute niemand mehr daran, dass es diese zwei grossen Gruppen gibt.

Unser eigenes Material wurde, wie schon erwähnt, gemäss der grossen in den USA durchgeführten Sammelstatistik geordnet (8). Es handelt sich bei dieser amerikanischen aus dem Jahre 1964 stammenden Publikation um 782 dem Council on Drugs of the American Medical Association gemeldete Fälle von aplastischer Anämie, die mit der Verabreichung irgendeines Medikamentes im Zusammenhang stehen (vgl. Tabelle).

Drugs frequently associated with aplastic anemia (aus Bithell und Wintrobe, Sem. Haemat. 4, 194, 1967)

Group I

Toxic potentiality definite		
Chloramphenicol	312	(163)
Phenylbutazone	35	(17)
Mesantoin	22	(9)
Gold	10	(8)
Tolbutamid	11	(6)
Total	390	(203)

Group II

Toxic potentiality probable		
Phenacetin	32	(3)
Gantrisin	29	(3)
Diphenylhydantoin	21	(3)
Chlorpromazine	20	(3)
Chlortrimeton	17	(2)
Total	119	(14)

Group III

Toxic potentiality minimal		
Penicillin	100	(4)
Acetyl salicylic acid	83	(2)
Tetracyclines	91	(4)
Total	274	(10)

Gruppe I (Toxic potentiality definite) wird angeführt von Chloramphenicol mit 312 (bzw. 163) Fällen, dann folgen Phenylbutazon, Mesantoin, Gold und Tolbutamid mit bedeutend weniger Fällen.

In Gruppe II (Toxic potentiality probable) sind die wichtigsten Medikamente Phenacetin, Gantrisin, Chlorpromazin, Diamox, Pyribenzamin und Streptomycin.

In Gruppe III (Toxic potentiality minimal) finden wir Penicillin, Azetylsalizylsäure und Tetrazyklin.

Obwohl diese Zahlen schon lange bekannt sind, wurde ihre Bedeutung für unsere Verhältnisse immer angezweifelt, insbesondere wurde darauf hingewiesen, dass Chloramphenicol in Amerika höher dosiert werde und deshalb aplastische Anämien dort häufiger seien. Die eigene Statistik stimmt weitgehend mit der amerikanischen überein, auch hier führt Chloramphenicol die Gruppe I weit vorne an. Damit waren also die Hinweise auf die Gefahr des Chloramphenicols (9, 10, 11, 12) mehr als berechtigt, und auch die letzten Zweifler sollten nun von ihr überzeugt sein.

Da das Schicksal der Patienten mit aplastischen Anämien sehr ungewiss und die Letalität hoch ist, sollten diese Zahlen zum Nachdenken zwingen. Die Letalität betrug für die Patienten der Gruppe I und IV 64,7 %, für diejenigen mit aplastischer Anämie nach Chloramphenicolbehandlung gar 77,2 %. Von den nach Phenylbutazon Erkrankten kamen 50 %, von denen nach Mesantoinbehandlung 16 % und von denjenigen nach Goldtherapie 33 % ad exitum.

In Gruppe II stehen in Amerika wie hier durch Phenacetin bedingte aplastische Anämien an der Spitze.

In Gruppe III fanden sich auch bei uns zwei Fälle, bei denen Penicillin als Noxe nicht ausgeschlossen werden konnte, sowie ein Fall von Tetrazyklin.

Bei Gruppe IV, den idiopathischen erworbenen aplastischen Anämien, konnte keine Noxe gefunden werden, die Ursache blieb unklar. In diesem Zusammenhang muss aber darauf hingewiesen werden, dass sich in unserem Krankengut auch ein Fall von Panzytopenie bei Hepatitis epidemica befand. Die Pathogenese dieser Pan-

zytopenieform ist noch unklar, doch wurden mehrere derartige Beobachtungen publiziert (13, 28). Levy fand während vier Jahren fünf Patienten im Alter von vier bis neunzehn Jahren, die in der Rekonvaleszenz aus einer Virushepatitis an aplastischer Anämie starben.

Bei unserem Patienten handelte es sich um einen neunzehn Jahre alten Maler, der aus voller Gesundheit heraus plötzlich über Uebelkeit und Müdigkeit klagte, bald stellte er dunklen Urin fest und wurde zusehends gelb. Zehn Tage nach Auftreten der ersten Symptome wurde er hospitalisiert. Man fand ihn in etwas reduziertem Allgemeinzustand. Haut und Schleimhäute waren gelb und zeigten Kratzspuren. Das Abdomen war weich, die Leber zwei Querfinger vergrößert und leicht druckdolent, der untere Pol der Milz knapp palpabel. Alle übrigen Befunde waren normal. Man stellte die klinische Diagnose einer Hepatitis epidemica und konnte sie labormässig unterstützen. Das Blutbild am Eintrittstag: Hb 112 %, Leukozyten 3000, Thrombozyten 55 000. Man begann sofort die Therapie mit Laevosan-Infusionen, Redoxon und Litrison. Trotzdem kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung, insbesondere der Thrombo- und Leukozytenzahl. Am sechsten Tag trat spontan Nasenbluten auf, ausserdem klagte der Patient über starke Ohrenscherzen. Man diagnostizierte eine hämorrhagische Otitis. Wegen der äusserst niedrigen Plättchenzahl leitete man die Kortisontherapie ein, und der Patient erhielt Blut. Am 18. Hospitalisationstag präsentierte er aber folgendes Blutbild: Die Hämoglobinkonzentration war auf 45 % abgesunken, die Leukozyten auf 1300 und die Thrombozyten gar auf 2300. Das Prothrombin betrug noch 39 %. Schon am nächsten Tag kam der Patient unerwartet rasch ad exitum. Die Sektion ergab eine subakute gelbe Lederdystrophie mit zentrolobulärer Zirrhose (Hepatitis epidemica), subepikardiale Blutungen, eine Pneumonie rechts basal und ein Lungenödem.

Beim tragisch verlaufenen Fall handelte es sich also sicher um eine Panzytopenie bei Hepatitis. In Abb. 14 ist der schlechte Verlauf der Blutwerte während der Krankheit dargestellt.

Lewis und Dacie (14) nahmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, dass sich hinter 10 bis 15 % aller aplastischen Anämien eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie versteckt hielte. Doch konnten bei keinem unserer 172 Patienten die Symptome eines Marchiafava gefunden werden. Allerdings wurden die dafür typischen Tests nur in einem sehr kleinen Prozentsatz durchgeführt, und das Resultat darf in dieser Frage keineswegs als repräsentativ gelten. Auch Bernard und Najean (5) fanden in ihrem Krankengut von 62 aplastischen Anämien keinen solchen Patienten.

Thymustumoren, als mögliche seltene Ursache einer aplastischen Anämie, wie sie Haward beschrieb, konnten nicht gefunden werden. Er beobachtete in den letzten zwanzig Jahren am Saint Bartholomew's Hospital, London, vier Fälle von Thymustumoren mit Aplasie der Erythropoese. Von 130 Patienten mit Thymustumoren an der Mayo-Klinik wiesen vier Fälle eine erythroblastische Aplasie auf (27).

Nun noch einige Bemerkungen zur Pathogenese der medikamentös bedingten aplastischen Anämie. Da Chlor-

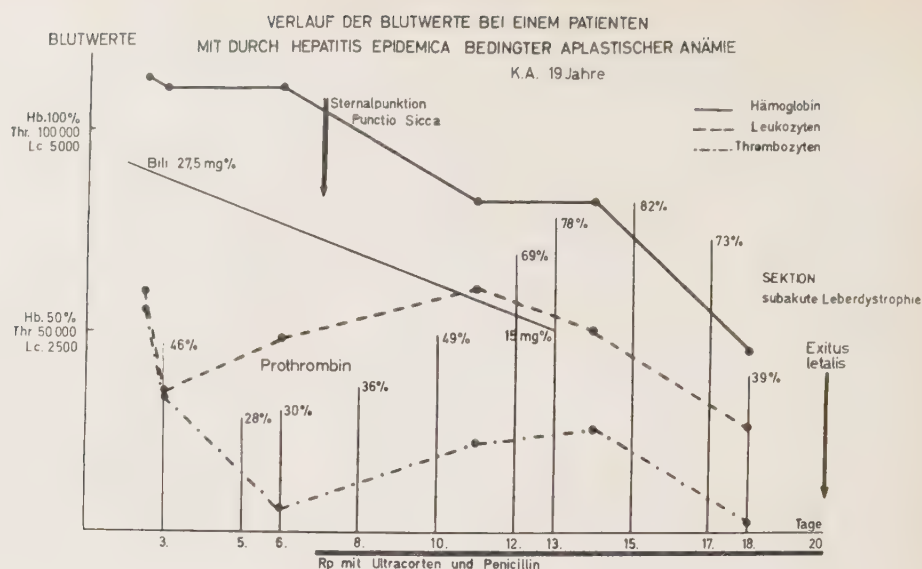


Abb. 14

amphenicol von allen Noxen am häufigsten auftritt und auch die schlechteste Prognose aufweist, sei dessen Besprechung gleich vorweggenommen:

Die toxische Wirkung wurde lange Zeit der Nitrobenzolgruppe zugeschrieben (15), doch zeigte Rubin (16), dass die Substitution der NO_2 -Gruppe durch eine CH_3SO_3 -Gruppe das Antibiotikum noch hämatotoxischer macht. Chloramphenicol hat verschiedene Einwirkungen auf das Knochenmark. Eine erste besteht in einer obligaten hämatopoetischen Depression und liess sich durch einen gestörten Eisenstoffwechsel aufzeigen (18). Es kommt zu einer Vermehrung des Serumeisens, einer Verminderung der latenten Eisenbindungskapazität, einer Störung der Fe-59-Clearance und des Fe-59-Einbaues in die Erythrozyten.

Scott et al. (17) zeigten an Hand von Double-blind-Studien, dass 6 g Chloramphenicol/die in einem hohen Prozentsatz der Probanden eine reversible Schädigung der Erythropoese zur Folge hatte. In zwei Drittel der Fälle kam es auch zu einer Thrombopenie und Leukopenie. Diese Unterdrückung der Zellproliferation war nach Absetzen der Chloramphenicoltherapie reversibel.

Aber nicht diese reversible Knochenmarksdepression ist es, die die Aerzte vor allem beeindruckt, sondern eine andere, nicht dosisabhängige, oft lange Zeit nach der Medikation erfolgende Störung der Blutbildung, die leider meist einen irreversiblen und nicht beeinflussbaren Verlauf nimmt. An dieser Form der aplastischen Anämie sind auch die in der Statistik aufgeführten 44 Patienten der Gruppe I erkrankt und zu 75 % gestorben. Die Latenzzeit nach erfolgter Medikation bis zur Manifestation der aplastischen Anämie schwankte von vierzehn Tagen bis zu sechs Monaten und betrug im Mittel 3,1 Monate. Dies stimmt mit den Resultaten von Speck und Moeschlin (12) überein, die eine Latenz von vier Wochen bis sechs Monaten fanden. Die Dosis war ebenfalls sehr unterschiedlich. Die Patienten bekamen durchschnittlich 40,8 g, von minimal 3 bis maximal 315 g. Die meisten Patienten erhielten eine Dosis von 5 bis 25 g. Für die

Pathogenese dieser fatalen Form der aplastischen Anämie wurden drei Möglichkeiten erwähnt (19):

1. Eine Akzentuierung des pharmakologisch-toxischen Effektes, indem bei Leberstörungen die Kopplung an Glukuronsäure fehlt. Freies Chloramphenicol ist für das Knochenmark toxisch. Möglicherweise fehlt bei Patienten mit aplastischer Anämie diese Kopplung.

2. Ein immunologischer Prozess, wie für die Pyrimidonagranulozytose durch Moeschlin und Wagner oder für die chininbedingten Thrombopenien nachgewiesen wurde. Auch der Hydantoinanämie soll ein immunologischer Prozess zugrunde liegen, der mit einem positiven Coombs-Test einhergehe. Im eigenen Krankengut wies von sechs Patienten mit aplastischer Anämie nach Hydantoin keiner einen positiven Coombs-Test auf und nur ein Fall aus der Chloramphenicolreihe. Dieser Patient hatte gleichzeitig Tanderil in geringer Dosierung erhalten. Für Chloramphenicol konnte bis jetzt weder in vitro noch in vivo ein immunologischer Mechanismus der Knochenmarksschädigung nachgewiesen werden.

3. Die dritte Hypothese spricht von einem genetisch bedingten Enzymdefekt der Knochenmarkszellen, der durch die Medikamenteneinnahme demaskiert würde. Demashek nimmt an (20), dass Chloramphenicol die Stammzellen treffe und der Schaden erst relativ spät manifest werde, wenn sich diese zu Erythroblasten weiter entwickeln sollten. Da die neue Zellpopulation nicht mehr teilungsfähig wäre, käme es zur Panmyelopathie oder es könnte sich daraus eine abnormale Zellpopulation in Richtung einer Leukämie entwickeln. Demashek selbst (20) und Fraumeni (21) haben Leukämien als Folgen von Chloramphenicolmedikation beschrieben. Darin besteht also eine weitere Gefahr, die zur Vorsicht bei der Anwendung von Chloramphenicol mahnt.

Zu diesem dritten Thema sei erwähnt, dass sich in unserem Krankengut eine Patientin mit aplastischer Anämie nach Chloramphenicolbehandlung befand, deren Mutter schon an einer Panzytopenie verstorben war. Die persönliche Anamnese der Patientin sprach für eine

durch Medikamente ausgelöste aplastische Anämie (sie hatte Chloramphenicol, Sulfonamid und Furadantin erhalten), doch da ihre Mutter wahrscheinlich am gleichen Leiden ad exitum gekommen war, musste als Ursache ein genetisch bedingter Enzymdefekt angenommen werden, wobei die Medikamenteneinnahme nur das auslösende Moment der aplastischen Anämie darstellte.

Die Pathogenese der aplastischen Anämie nach Chloramphenicolbehandlung bleibt also nach wie vor unklar. Ebenso steht es zum Teil mit den durch andere Medikamente ausgelösten Fällen. Dennoch sollten die in der Gruppe I erwähnten Medikamente nur bei strenger Indikation verordnet werden, denn es kann niemals vorausgesagt werden, wer auf Chloramphenicol z. B. mit einer aplastischen Anämie reagieren wird und wann sie auftritt (12). Chloramphenicol sollte nur dann verwendet werden, wenn andere Antibiotika nicht die gleichen Erfolgsaussichten haben. Ausserdem sollte eine Gesamtdosis von 30 g nicht überschritten werden (11). Muss bei strenger Indikation zu Chloramphenicol gegriffen werden, so sollte nach *Moeschlin* nur das Originalpräparat Chloromyzetin (Parke-Davis) Verwendung finden. In der nachstehenden Tabelle sind die Indikationen aufgezeichnet, die zur Chloramphenicolbehandlung unserer 46 Patienten der Gruppe I und II führten.

16	(34,7 %)	Harnwegsinfekte
9	(19,5 %)	asthmoide Bronchitis
4	(8,7 %)	postoperativer Antibiotikumschutz
3	(6,5 %)	Akne vulgaris (alle tödlich!)
2	(4,3 %)	Furunkel/Panaritium
2	(4,3 %)	Angina/Sinusitis
2	(4,3 %)	ungeklärtes Fieber
1	(2,2 %)	Paratyphus
1	(2,2 %)	Epididymitis
1	(2,2 %)	Cholezystitis
4	(8,7 %)	unbekannt
46	(100 %)	Total

An dieser Stelle noch einige Zahlen aus der Literatur zur absoluten Häufigkeit toxischer Knochenmarkschäden durch Chloramphenicol. Die Meinungen gehen ziemlich auseinander. *Kähler* (29) schätzte die Häufigkeit für reine aplastische Anämien auf 1 : 58 000 Chloramphenicolbehandlungen, für Agranulozytosen auf 1 : 445 000, für Thrombozytopenien auf 1 : 800 000 und für Panzytopenien auf 1 : 1 115 000, für alle Bluterkrankungen zusammen auf 1 : 40 000 Chloramphenicolbehandlungen.

Auch *Lewis* et al. (30) kamen auf die Zahl von 1 : 40 000, doch *von Rechenberg* (10) glaubte, dass Markschädigungen häufiger seien und wies deutlich auf die Gefahr der Chloramphenicoltherapie hin. *Acker* und *Schreier* (31) publizierten 1962 ihre Erfahrungen und bestätigten darin die Verabreichung des Medikamentes an Tausende ohne Komplikationen, wiesen aber darauf hin, dass die Möglichkeit von Schädigungen nicht vernachlässigt werden sollte. Andere Autoren kamen auf Schätzungen von weit über 1 : 150 000 (32). In der Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Aerzeschaft zur Therapie mit Chloramphenicol wurde für die Bundesrepublik eine geschätzte Schadenhäufigkeit von 1 : 300 000 bis 1 : 600 000 Behandlungen angegeben.

Die neusten Angaben zu diesem Thema stammen aus Kalifornien (33), wo das Risiko, an aplastischer Anämie schlechthin zu sterben, das heisst ohne mit Chloramphenicol behandelt worden zu sein, auf 1 : 524 000 bei einer Durchschnittsbevölkerung von 17,5 Mio Menschen berechnet wurde. War man aber mit Chloramphenicol behandelt worden, so stieg die Gefahr auf 1 : 36 118 mit einer mittleren Dosis von 4,5 g/Person und auf 1 : 21 671 bei einer mittleren Dosis von 7,5 g/Patient. Das Risiko, an einer aplastischen Anämie nach Oxyphenbutazon, Tanderil, zu sterben, war vergleichsweise 1 : 124 000.

Eine 13mal grössere Gefahr auf sich zu nehmen, um Infektionen zu behandeln, wenn weniger toxische Medikamente zur Verfügung stehen, oder gar Prophylaxe zu treiben, schien auch diesen Autoren vollkommen unberechtigt.

Obwohl für unsere Verhältnisse in letzter Zeit keine neuen Erhebungen über die Inzidenz der aplastischen Anämie nach Chloramphenicolbehandlung mehr gemacht wurden, sollten die eben erwähnten Zahlen, auch wenn sie von einer relativ geringen Häufigkeit sprechen, vor einer nicht streng indizierten Therapie mit Chloramphenicol warnen. Die Gefahr zu überbewerten wäre ebenso falsch, wie sie einfach zu übersehen, denn für die von aplastischer Anämie betroffenen Patienten ist die Prognose sehr ernst.

Obwohl für unsere Verhältnisse in letzter Zeit keine neuen Erhebungen über die Inzidenz der aplastischen Anämie nach Chloramphenicolbehandlung mehr gemacht wurden, sollten die eben erwähnten Zahlen, auch wenn sie von einer relativ geringen Häufigkeit sprechen, vor einer nicht streng indizierten Therapie mit Chloramphenicol warnen. Die Gefahr zu überbewerten wäre ebenso falsch, wie sie einfach zu übersehen, denn für die von aplastischer Anämie betroffenen Patienten ist die Prognose sehr ernst.

3. Prognose

Die Letalität unseres über zehn Jahre gesammelten Patientengutes betrug 62,8 %. Die meisten Patienten starben innerhalb der ersten zwei Jahre (mehrere Patienten sind allerdings vor noch weniger als zwei Jahren erst erkrankt und noch nicht geheilt). Letalität und Ueberlebensdauer unterschieden sich nicht wesentlich von den Zahlen anderer Autoren. Die Sterblichkeit erreichte in *Scotts* Serie (1) 59 %, in derjenigen von *Vincent* und *De Gruchy* (23) 63 %. Von 50 Fällen *Mohlers* (4) waren nach einem Jahr zwölf gestorben, sechs haben die 5-Jahres-Grenze überlebt. *Bithell* und *Wintrobe* (8) beschrieben 39 Patienten, von denen nach zwei Jahren 19 gestorben waren. *Wilkinson* und *Israels* (22) berichteten über 45 Patienten, von denen nach drei Monaten bereits zwanzig (also 45 %) gestorben waren. Die eigenen Zahlen stimmen damit ziemlich genau überein, indem nach drei Monaten bereits 43 %, nach sechs Monaten gar 55 % aller Patienten ad exitum gekommen waren. Die Ueberlebenszeit für die idiopathischen und medikamentös bedingten Fälle war in Uebereinstimmung mit anderen Autoren nicht signifikant verschieden (1, 3, 4). Auch *Lewis* (26) fand nur eine geringe Differenz in der Ueberlebensrate zwischen seinen 32 idiopathischen und den 28 medikamentös bedingten Fällen. *Vincent* und *De Gruchy*

(23) hingegen stellten in ihrer Serie von 43 Patienten eine bessere Prognose für die toxische Form der aplastischen Anämie fest. Von vierzehn Patienten mit idiopathischer aplastischer Anämie starben 12, von 29 medikamentösen Fällen kamen fünfzehn ad exitum.

An dieser Stelle noch einige zusätzliche Bemerkungen zur Prognose der wichtigsten Medikamente. Chloramphenicol wurde im Kapitel Aetiologie und Pathogenese bereits eingehend besprochen. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit für die aplastischen Anämien nach Chloramphenicol betrug 10,8 Monate.

Phenylbutazon wurde in zehn Fällen als Ursache angesehen. Fünf Patienten (50 %) waren Ende Dezember 1969 verstorben. Drei Patienten lebten noch (zwei geheilt, einer nicht geheilt) und von zwei Patienten blieb die Katamnese unbekannt. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit betrug 5,4 Monate. In der Serie von *Vincent* und *De Gruchy* (23) kamen von neun Patienten mit aplastischer Anämie nach Phenylbutazon drei ums Leben.

Die Letalität der durch Gold bedingten aplastischen Anämien betrug 33,3 %. Von sechs Fällen waren zwei verstorben, ein Krankheitsverlauf konnte nicht verfolgt werden, und drei Patienten sind seit zwei bis sechs Jahren geheilt. Die Panmyelopathie nach Goldbehandlung gehörte nach Ansicht von *Ganzoni* und *Böhni* (34) zu den seltensten Komplikationen dieser Therapie. Die meisten beschriebenen Fälle verliefen tödlich, auch der einzige aus der 29 medikamentöse Fälle umfassenden Serie von *Vincent* und *De Gruchy*.

Die Prognose für die durch Mesantoinpräparate ausgelösten aplastischen Anämien schien etwas besser. Von den sechs Patienten war einer gestorben, eine Katamnese blieb im dunkeln, und vier Patienten wurden geheilt. Auch bei *Vincent* überlebten alle drei Fälle.

Was ist nun der prognostische Aussagewert der hämatologischen Befunde? Im Gegensatz zu *Ganzoni* und *Muller* (3) sowie *Lewis* (26) war bei uns die initial gemessene Hämoglobinkonzentration für die überlebenden und gestorbenen Patienten nicht signifikant verschieden. *Muller* und *Ganzoni* fanden in ihrer Serie von 23 Patienten einen signifikant höheren Hämoglobingehalt (10,1 g%) bei den Ueberlebenden als bei den letal verlaufenen Fällen (7,9 g%). Für alle andern Blutbefunde konnten sie keine prognostische Bedeutung ermitteln. *Lewis* (26) beschrieb 60 Fälle aus einer zwölfjährigen Periode. Diese Patienten hatten eine grössere Ueberlebenschance, wenn die Hämoglobinkonzentration grösser war als 5 g% (zwei Jahre) als bei Werten unter 5 g% (ein Jahr). Dagegen waren in der eigenen Serie die Retikulozyten, Leukozyten und Thrombozyten signifikant verschieden für Ueberlebende und Tote. Die Retikulozyten- und Leukozytenzahlen erwiesen sich als die zuverlässigsten Kriterien. Dennoch müssen diese Resultate mit Vorsicht bewertet werden, da bei den Ueberlebenden wie bei den Verstorbenen extreme Schwankungen in den Werten auftraten. Auch *Bernard* und *Najejan* (5) sahen die initiale Retikulozytenzahl und den Fe-59-Verbrauch als

Ausdruck der erythropoetischen Aktivität des Knochenmarks für den wichtigsten Befund mit prognostischer Aussagekraft an, massen aber auch den polymorphkernigen Granulozyten eine Bedeutung bei.

Bei der Berechnung der durchschnittlichen Ueberlebensdauer als Funktion der initial gemessenen Blutwerte konnte eine statistische Signifikanz nur für die Retikulozyten und Leukozyten gesichert werden, während auch hier der Hämoglobinkonzentration die unzuverlässigste Bedeutung zukam. Bei *Lewis* (26) zeigte sich die Zahl der Neutrophilen am wenigsten aussagekräftig, während er für die hohen Retikulozytenzahlen und vor allem für die Thrombozyten über 20 000 eine signifikant höhere Lebensrate erhielt.

Bei uns wie bei andern Autoren (2, 3, 26) erwies sich die Knochenmarkszellularität als statistisch nicht signifikantes prognostisches Kriterium, während einzelne Autoren (1, 4, 5) demgegenüber darauf hinwiesen, dass die Ueberlebenschancen bei hyperzellulärem Mark besser seien als bei Hypozellularität. Dabei müsste allerdings berücksichtigt werden, dass ein einmaliger Knochenmarksbefund nicht für das ganze Mark repräsentativen Charakter haben kann (2), da die Verteilung der aktiven Abschnitte oft herdförmig ist (24).

Elf Patienten der eigenen Serie blieben ungeheilt, wobei die Thrombozyten die schlechteste Heilungstendenz aufwiesen. Vier Patienten litten Ende Dezember 1969 noch an einer voll ausgeprägten Panzytopenie. Auch bei den heute geheilten Patienten blieben die Thrombozyten im allgemeinen am längsten tief, während sich die Erythrozyten am schnellsten erholten. Von den achtzehn Patienten *Lewis'* (26), die am Leben blieben, waren nur sechs geheilt, die andern waren lediglich in eine Teilremission mit normalem Hämoglobin, mit normalen oder tiefen Leukozytenzahlen, aber mit persistierender Thrombozytopenie übergegangen.

Die gefundenen Todesursachen, nämlich an erster Stelle Blutungen und weniger Infekte, stimmen mit den Angaben der Literatur überein (1, 22, 26). *Lewis* fand von 30 Patienten, bei denen eine Sektion durchgeführt wurde, 27 mit Blutungen und drei mit Infekten (zwei Pneumonien und eine Sepsis) als unmittelbare Todesursache.

4. Therapie

Die Problematik der Therapie sei nur am Rande erwähnt und kann an unseren Fällen, die ja aus verschiedenen Kliniken stammen und ein sehr heterogenes Patientengut darstellen, nicht systematisch analysiert werden. Es wurde kein einheitliches Behandlungsschema angewandt, da die Art der Therapie weitgehend von der Initiative des Behandelnden abhing. Aus dem gleichen Grund konnte die Therapie bei der Besprechung der Prognose keine Berücksichtigung finden, obwohl ihr zum Teil gewiss eine grosse Bedeutung im Krankheitsverlauf zukam.

Die meisten Patienten erhielten Bluttransfusionen und Kortikosteroide. Oft wurde auch ein Versuch mit Androgenen unternommen. Nur sieben Patienten aus der gan-

zen Serie wurden splenektomiert. Zwei Fälle gingen in der Folge in Heilung über (vergleiche Kasuistik); drei Patienten machten eine vorübergehende Remission durch und verstarben schliesslich doch an ihrem Leiden. Ein Patient, dessen Milz als einzige ziemlich vergrössert war (Kindsopfgrösse), kam sub operatione ad exitum, und die Katamnese des letzten Patienten blieb unbekannt. *Krauss, Heilmeyer und Weinrich* (35) berichteten über zehn Fälle von Panmyelopathie, bei denen sie die Splenektomie durchgeführt hatten. Vier Patienten verstarben (zwei sofort und zwei innerhalb eines Jahres), sechs Patienten blieben am Leben, bei allen verbesserte oder normalisierte sich das Blutbild. Die Autoren sahen diese Ergebnisse als durchaus ermutigend an. Aus der Serie *Lewis'* (26) wurden vier Patienten mit teilweisem Erfolg splenektomiert. *Scott et al.* (1) berichteten von fünfzehn Splenektomien. Acht Patienten machten eine mindestens partielle Remission durch, ein Patient blieb unbeeinflusst und sechs starben während der Beobachtungszeit.

Die Splenektomie sollte nach Ansicht *Kvietnaks* (25) vor allem dann erwogen werden, wenn im Chrom-51-Studium ein vermehrter Abbau der Erythrozyten in der Milz nachgewiesen werden könne.

Kasuistik

Zum Schluss seien noch vier Fälle von aplastischer Anämie aus dem Bürgerspital Zug als Illustration eingehender besprochen. Drei davon zeigen, dass diese Patienten nicht schon a priori verloren sind, sondern dass sich der therapeutische Einsatz auf jeden Fall lohnt.

Fall 1: Am 16. 4. 67 wurde ein 18jähriger Elektrikerlehrling wegen blutiger Durchfälle, Melaena, Epistaxis und Status febrilis von bis 41 Grad als Notfall ins Bürgerspital Zug eingewiesen. Beim Eintritt konnte im wesentlichen folgender Befund erhoben werden: Sehr schlechter Allgemeinzustand, Blässe und petechiale Blutungen der Haut und Schleimhäute. Phlegmonöse Schwellung am rechten Vorderarm, Pneumonie im rechten Mittelfeld. Leber, Milz und Lymphknoten waren nicht vergrössert. Der Blutstatus war folgender: Hämoglobin 42 %, Leukozyten 700, davon 97 % Lymphozyten. Thrombozyten 25 000, Retikulozyten 1 %; das Knochenmark war praktisch leer, nur vereinzelt fanden sich Lymphozyten und Plasmazellen.

Auf Grund der Anamnese und der Befunde konnte somit mit Sicherheit die Diagnose einer Sepsis, einer Pneumonie und Phlegmone bei Panmyelophthase gestellt werden. Trotz massiver antibiotischer Therapie, Kortikosteroiden und Frischblut gelang es nicht, den fatalen Verlauf der Krankheit aufzufangen. Eine am 14. Tag nach der Einweisung durchgeführte Knochenmarkspunktion war unverändert. Der 18jährige Jüngling kam schliesslich 18 Tage nach Eintritt ins Spital ad exitum.

Fall 2: P. M., 26jährig. Am 20. 6. 67 wurde der Medizinischen Poliklinik Zürich eine Patientin zur Abklärung einer hämorrhagischen Diathese zugewiesen. Sie war seit dem August des letzten Jahres wegen Fluor, Vulvitis und Zystitis in ärztlicher Behandlung. Die genaue Anamnese ergab, dass sie erstmals am 9. August 1966 24 Kps. = 6 g Chloromyze-

tin erhalten hatte. Die Leukozytenzahl betrug damals 4900, das Hämoglobin 74 %. Am 13. 12. 66 wurden wegen Rezidivs der Zystitis nochmals 12 Kps. = 3 g Chloromyzetin verschrieben. Am 30. 12. 66 trat eine Pyelitis auf, Leukozytenzahl 13 000, Hämoglobin 72 %. Wiederum Behandlung mit Chloromyzetin, total 6 g. Die Leukozytenzahl am 13. 1. 67 6200, Hämoglobin 67 %. Am 28. 3. bemerkte die Patientin selber erstmals eine hämorrhagische Diathese. Damals betrugen die Leukozyten noch 6000, das Hämoglobin 68 %.

Die Untersuchung am 20. 6. ergab ausser einem reduzierten Allgemeinzustand und der hämorrhagischen Diathese in Form von Petechien und Suffusionen keine besonderen Befunde. Der Blutstatus war folgender: Hämoglobin 54 %, Leukozyten 2600 mit 57 % Lymphozyten, Thrombozyten 22 000, Retikulozyten 6 %. Das Sternalmark war stark blut- haltig, es enthielt nur vereinzelte lymphoide Zellen, Plasmazellen, Eisenmakrophagen und retikuläre Zellen. Auf Grund der Anamnese und insbesondere der Befunde konnte die Diagnose einer Panmyelophthase mit hämorrhagischer Diathese gestellt werden. Die Patientin wurde in der Folge mit massiven Dosen von Kortikosteroiden bis 100 mg Prednison/Tag behandelt. Sie erhielt viele Bluttransfusionen und musste schliesslich erstmals im Juli, später für längere Zeit, das heisst von August bis Oktober, in der Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Zug hospitalisiert werden. Die Behandlung brachte nicht die gewünschte Besserung, im Gegenteil, als Nebenwirkung traten eine schwere Steroidpsychose und ein leichter Steroiddiabetes auf. Man entschloss sich deshalb im Oktober zur Splenektomie, die Steroide wurden gleichzeitig abgesetzt. Nach einer vorübergehenden Thrombozytenkrise stellten sich die Thrombozyten während etwa eines halben Jahres auf ein höheres Niveau von etwa 40 000 ein. Es waren keine Bluttransfusionen mehr notwendig. Das Hämoglobin und die Leukozyten hielten sich auf leicht erniedrigten Werten. Die Patientin, welcher von verschiedenster Seite eine sehr schlechte Prognose gestellt wurde, erholte sich schliesslich vollständig. Die Blutwerte sind heute weitgehend normalisiert.

Fall 3: Der 20jährige Jüngling absolvierte vom Februar bis Juni 1967 die Rekrutenschule. Im Verlaufe der RS machte er zweimal eine Angina durch. Einmal wurde er mit etwa 10 g Chloromyzetin behandelt. Unmittelbar nach der Entlassung aus der RS erkrankte der Patient im Juli erneut an einer Angina. Er wurde mit Dosulfon und Dipyrin behandelt. Unmittelbar darauf traten Suffusionen auf. Der Patient wurde deshalb zur Abklärung in die Medizinische Klinik Kantonsspital Zürich eingewiesen. Ausser der hämorrhagischen Diathese ergab die klinische Untersuchung keine wesentlichen pathologischen Befunde. Der Blutstatus war folgender: Hämoglobin 76 %, Leukozyten 3700, Thrombozyten 7000. Das Knochenmark war leer. Es wurde die Diagnose einer wahrscheinlich idiopathischen Panzytopenie gestellt; nachträglich kann man sich fragen, ob nicht auch hier eine medikamentös bedingte aplastische Anämie vorlag, wobei diese durch Chloromyzetin oder Dipyrin, eventuell auch Dosulfon verursacht war. Der Patient wurde mit Ultandren 50 mg/Tag behandelt. Der Zustand verschlechterte sich jedoch, weshalb der Patient im September erneut hospitalisiert werden musste, diesmal in der Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Zug. Das Hämoglobin war auf 33 % abgesunken, die Leukozyten auf 3700, die Thrombozytenzahl betrug 25 000. Der Patient wurde zusätzlich mit Bluttransfusionen behandelt. Wegen erneuter Angina musste er im Dezember

wiederrum hospitalisiert werden, nachdem er zuvor mit Hämoglobinwerten um 30 bis 40 % die Arbeit wieder aufgenommen hatte. Die Blutwerte zeigten nun eine deutlich steigende Tendenz. Im Februar machte der Patient erneut eine Tonsillitis durch. Das Hämoglobin betrug bereits 80 %, die Leukozytenzahl 7000, die Thrombozytenzahl 60 000. Die Ultradrenbehandlung konnte Ende März abgesetzt werden. Im September wurde schliesslich die Tonsillektomie durchgeführt. Der Patient ist heute gesund. Seine Blutwerte sind normal. Retrospektiv ist in diesem Fall sicher die Frage berechtigt, ob die aplastische Anämie eine Folge der rezidivierenden Anginen war, das heisst, ob es sich um eine toxisch infektiöse Panzytopenie handelte oder ob die Chloramphenicoltherapie dafür verantwortlich gemacht werden müsse.

Fall 4: Die 52jährige Patientin erhielt im Frühjahr 1967 wegen starker Kopfschmerzen unter der Diagnose Sinusitis maxillaris etwa 25 g Chloromyzetin und wegen eines anfangs August aufgetretenen Rezidivs wiederum etwa 15 g. Ausserdem nahm sie grössere Dosen Cibalgin zu sich. Ende September traten erstmals Suffusionen an den Oberschenkeln und glutäal und flohstichartige Blutungen an den Unterschenkeln auf. Ende Oktober 1967 kam es in den Ferien zu ausgeprägter Müdigkeit und Arbeitsdyspnoe, und die Patientin musste ins Bürgerspital Zug eingewiesen werden.

Im Status fielen die Zeichen hämorrhagischer Diathese und eine palpable Milz auf, die übrigen Befunde blieben unauffällig. Das Labor lieferte folgende Blutwerte: Hämoglobin 32 %, Leukozyten 2800 mit 28 % Granulozyten und 68,5 % Lymphozyten. Thrombozyten 80 000, Retikulozyten 57 %. Das Sternalmark war mässig zellreich, die Myelopoese stark vermindert, die Erythropoese lebhaft. Man stellte die Diagnose einer Panmyelopathie, wobei Chloromyzetin ätiologisch als wahrscheinlich angesehen wurde. Die akute Situation der Patientin wurde mit Bluttransfusionen behandelt, eine interkurrent aufgetretene Pneumonie heilte unter Keflin wieder ab. Die Patientin erhielt Prednison, wobei sich das Blutbild nur unwesentlich veränderte. Die Thrombozyten fielen gar auf 9700 ab. Als Komplikation der Prednisontherapie entwickelte sich ein Steroiddiabetes. Die Patientin wurde Mitte Januar 1968 aus dem Spital entlassen, kam aber weiterhin zur hämatologischen Kontrolle und erhielt ambulant Bluttransfusionen und einmal Thrombozyten. Im April war sie zu einer Imurankur ein zweites Mal hospitalisiert, aber ohne dass dadurch eine entscheidende Verbesserung des Blutbildes erreicht worden wäre. Bis im September 1968 erhielt sie weitere Bluttransfusionen, sie fühlte sich müde, doch trat nun eine Zeit der subjektiven Besserung ein, die Prednisonbehandlung wurde weitergeführt. Während eines ganzen Jahres hielt sich die Patientin leidlich und hatte keine Transfusionen nötig. Am 4. 11. 69 trat sie zur Splenektomie auf die Chirurgische Abteilung des Bürgerspitals Zug ein. Das Blutbild: Hämoglobin 61 %, Leukozyten 3000, Thrombozyten 38 000, Retikulozyten 26 %, verbesserte sich nach der Splenektomie, die eine normal grosse Milz zutage brachte, auf 65 % Hämoglobin, 6300 Leukozyten und 80 000 Thrombozyten. Nach einer dreiwöchigen postoperativen Erholungszeit ging es der Patientin sehr gut. Das Blutbild hielt sich bis April 1970 im Normalbereich, auch die Thrombozyten schwankten um 100 000.

Zusammenfassung

Von 1959 bis 1969 wurden 172 Fälle von erworbener aplastischer Anämie aus fünfzehn Spitälern der Nord-

ostschweiz gesammelt. Die Inzidenz betrug im Durchschnitt 0,11 % des jährlichen Krankengutes, die aplastische Anämie trat somit relativ häufig auf. 71 Fälle wurden der idiopathischen, 101 der medikamentösen Form zugeordnet. 46 Patienten wiesen eine Exposition gegenüber Chloramphenicol, das sich als häufigste und gefährlichste Noxe erwies, auf. Als weitere wichtigste schädigende Medikamente fanden wir in Uebereinstimmung mit amerikanischen Resultaten Phenylbutazon, Hydantoin und Goldpräparate. Die Prognose der aplastischen Anämie stellte sich als sehr ernst und der Krankheitsverlauf als äusserst ungewiss heraus. 108 (62,8 %) Patienten sind an ihrer Erkrankung gestorben. Die Letalität war für die beiden ätiologischen Formen nicht signifikant verschieden, für die Chloramphenicolpatienten allein jedoch deutlich höher (75 %). Von den 47 Ueberlebenden haben 36 eine Remission gezeigt, während 11 ungeheilt blieben.

Prognostische Bedeutung von statisch gesichertem Wert kam der initialen Retikulozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl zu. Nicht sichern konnten wir die prognostische Aussagekraft der initialen Hämoglobinkonzentration und der Knochenmarkszellularität. Die Problematik der ätiologischen Einteilung sowie die Pathogenese der medikamentös bedingten aplastischen Anämien wurden diskutiert. Auf die Fragen der Therapie konnte nicht näher eingetreten werden. Als Illustration wurden vier Fälle von aplastischer Anämie besprochen.

Résumé

La présente étude porte sur 172 cas d'anémie aplastique provenant de 15 hôpitaux de la Suisse nord-orientale de 1959 à 1969.

Dans la série examinée, l'incidence de cette affection est en moyenne de 0,11 % de la somme globale des patients enregistrés annuellement dans les dits hôpitaux; l'anémie aplastique est donc observée assez souvent.

71 des cas sont classés comme appartenant à la forme idiopathique, les 101 restants considérés tributaires de la forme médicamenteuse.

46 malades présentent une exposition au chloramphénicol, qui s'avère d'ailleurs être le facteur étiologique le plus répandu et le plus dangereux. Nous constatons en outre, en concordance avec des résultats américains, que les médicaments suivants sont également d'une nuisance fort importante: le phénylbutazone, l'hydantoïne, ainsi que les préparations à base d'or.

Le pronostic de l'anémie aplastique reste aussi sérieux que l'évolution en est incertaine. 108 (62,8 %) des malades ont succombé à leur maladie. Il n'y a pas de différence significative dans la létalité de chacune des deux formes étiologiques; par contre, elle se montre nettement plus élevée pour les malades ayant été traités au chloramphénicol (75 %). Des 47 survivants, 36 présentent une rémission, tandis que 11 restent non guéris.

Une valeur pronostique est attribuée au nombre initial des réticulocytes, des leucocytes et des thrombo-

cytes. Par ailleurs, il n'a pas été possible d'établir une corrélation valable entre la concentration initiale de l'hémoglobine, ainsi que la cellularité de la moelle osseuse et le pronostic. Les problèmes de classification étiologique ainsi que la pathogénèse des anémies aplastiques dues à des médicaments sont discutés. Les questions concernant la thérapeutique ne peuvent être abordées de plus près dans le présent travail. Enfin, quatre cas d'anémie aplastique sont présentés comme démonstration.

Bibliographie

1. *Scott J., Cartwright, Wintrobe M.* : Acquired aplastic anemia : An analysis of 39 cases and review of the pertinent literature. *Medicine* 38, 119, 1959.
2. *Straub P. W., Frick P. G.* : Prognose der chronisch. idiopath. und toxischen Panzytopenien. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1250, 1965.
3. *Muller C., Ganzoni A. M.* : Die erworbene aplastische Anämie unter bes. Berücksichtigung der Komplikationen und der Prognose. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 441, 1970.
4. *Mohler D. N., Leavell B. S.* : Aplastic anemia : An analysis of 50 cases. *Ann. intern. Med.* 49, 326, 1958.
5. *Najean Y., Bernard J.* : Prognosis and evolution of the idiopathic pancytopenias. *Series haematologicae* 5, 1—17, 1965.
6. *Bernard J., Mathé G., Najean Y.* : *Sang* 29, 104, 1958. (Zit. aus 2).
7. *Pollicove M., Lawrence J. H.* : Ferrokinetics of refractory anemia. *Proc. 8th Int. Congr. Hemat.* Tokio, (1960).
8. *Bithell P. C., Wintrobe M. M.* : Drug induced aplastic anemia. *Sem. hemat.* 4, 194, 1967.
9. *Cruchaud A., Feller G., Liebeskind B., Meykadeh F., Choisi R., Hansser E.* : Trois cas d'accident sanguins consécutifs à l'administration de chloramphénicol. *Schweiz. med. Wschr.* 41, 1471, 1963.
10. *Von Rechenberg H. K., Watzl K.* : Drei Fälle von Blutdyskrasien nach Chloramphenicolbehandlung. *Praxis* 55, 214, 1966.
11. *Gsell O., Marti H. R.* : Knochenmarksaplasie durch Chloramphenicol. *Med. Klin.* 60, 998, 1965.
12. *Speck B., Moeschlin S.* : Vier weitere Fälle von aplastischer Anämie nach Chloramphenicoltherapie. *Schweiz. med. Wschr.* 99, 910, 1969.
13. *Rubin E., Chester G., Vogel P.* : Syndrome of hepatitis and aplastic anemia. *Amer. J. Med.* 45, 88, 1968.
14. *Dacie J. V., Lewis S. M.* : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : Variation in clinical severity and association with marrow hypoplasia. *Brit. J. Hemat.* 7, 442, 1961.
15. *Moeschlin S.* : Exogen bedingte toxische Veränderungen des Knochenmarks. *Schweiz. med. Wschr.* 92, 1623, 1962.
16. *Rubin D., Weisberger A. S., Botti R. E., Storaasli J. P.* : Changes in iron metabolism in early chloramphenicol toxicity. *J. clin. Invest.* 37, 1287, 1958.
17. *Scott J. L., Finegold S. M., Belkin G. A., Lawrence J. S.* : A controlled double blind study of the hematologic toxicity of chloramphenicol. *New Engl. J. Med.* 272, 1137, 1965.
18. *Rubin D., Weisberger A. S., Clark D. R.* : Early detection of drug induced erythropoietic depression. *J. lab. clin. Med.* 56, 453, 1960.
19. *Yunis A. A., Bloomberg G. R.* : Chloramphenicol toxicity : Clinical features and pathogenesis. *Progr. Hemat.* 4, 138, 1964.
20. *Demashek W., Brauer M. J.* : Hypoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloramphenicoltherapy. *New Engl. J. Med.* 277, 1003, 1967.
21. *Fraumeni J. F.* : Bone marrow depression induced by chloramphenicol or phenylbutazone. *Leukemia and other sequale. J. Amer. Med. Ass.* 201, 150, 1967.
22. *Israels M. C. G., Wilkinson J. F.* : Idiopathic aplastic anemia. *Lancet* I, 63, 1961.
23. *Vincent, De Gruchy C. G.* : Complication and treatment of acquired aplastic anemia. *Brit. J. Hemat.* 13, 977, 1967.
24. *Hashimoto M.* : Bone marrow are-generative anemia in 66 autopsy cases. *Xth Congr. Int. Soc. Hemat.* 1966.
25. *Kwietnak J. K.* : Late results of splenectomy in some blood disorders. *From Institute of Hematology Wars. Poland. Pol. Tyg. Lek.* 21, 917, 1966.
26. *Lewis S. M.* : Course and prognosis in aplastic anemia. *Brit. J. Med.* I, 1027, 1965.
27. *Haward C. W.* : Thymic tumours and refractory anemia. *Series haematologicae* V, 18—50, 1965.
28. *Levy N. R., Sawitzky A., Florman A. L., Rubin E.* : Fatal aplastic anemia after hepatitis. Report of five cases. *New Engl. J. Med.* 237, 1118, 1965.
29. *Kähler H. J.* : Chloramphenicol, ein vielseitiges und zeitloses Antibiotikum. *Med. Klin.* 50, 2005—2011, 1965.
30. *Lewis C. N., Putnam L. E., Hendricks F. D., Kerlan J., Welch H.* : *Antibiot. Chemother.* N. Y. 2, 601, 1962.
31. *Acker R., Schreier K.* : *Med. Klin.* 57, 474, 1962.
32. *Leikin S. L., Welch H., Guin G.* : Aplastic anemia due to chloramph. *Clin. Proc. Children's Hosp. Wash. D. C.* 17, 171, 1961.
33. *Wallenstein R. O., Condit P. K., Kasper C. K., Brown J. W., Morrison F. R.* : Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *J. amer. med. Ass.* 208, 2045—2050, 1969.
34. *Ganzoni A., Böhm P.* : Panmyelopathie nach Goldbehandlung der PCP. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1390—1394, 1965.
35. *Krauss H., Heilmeyer L., Weinrich J.* : Die Indikation zur Splenektomie bei verschiedenen Blutkrankheiten und deren Ergebnisse. *Dtsch. med. Wschr.* 14, 639—643, 1959.

Adresse des Autors: H. R. Walder, Weinbergstrasse 27, 6300 Zug.

Allen Chefärzten der an der Studie beteiligten folgenden Kliniken sowie allen Sekretärinnen und Archivarinnen sei an dieser Stelle für ihre spontane Mithilfe und grossen Bemühungen gedankt.

Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Zürich
Medizinische Klinik, Kantonsspital Zürich
Medizinische Klinik, Stadtpital Waid, Zürich
Medizinische Klinik, Neumünster, Zürich
Medizinische Klinik, Bürgerspital Solothurn
Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau
Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern
Medizinische Klinik, Kantonsspital Uri, Altdorf
Medizinische Klinik, Kantonsspital Glarus
Medizinische Klinik, Bürgerspital Zug
Medizinische Klinik, Kreisspital Männedorf
Medizinische Klinik, Kantonsspital Chur
Medizinische Klinik, Kantonsspital Schaffhausen
Medizinische Klinik, Kantonsspital St. Gallen
Medizinische Klinik, Kantonsspital Thurgau,
Münsterlingen

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. G. Keiser, Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Zug, für die zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten, für seine grosse, ständige Hilfsbereitschaft und seine persönlichen Bemühungen, die die Sammlung dieses Materials überhaupt erst ermöglichten. Weiter sei Fräulein Tschudi, der Cheflaborantin, für ihre Mitarbeit bei der graphischen Darstellung und der Arztsekretärin Fräulein Fanoni gedankt.

Curriculum vitae

Am 18. Februar 1945 wurde ich in Zug geboren und wuchs auch im dortigen Elternhaus auf. Von 1952 bis 1958 besuchte ich die Primarschule in Zug und Baar, trat im Frühjahr 1958 ins Gymnasium der Kantonschule Zug ein und schloss meine Ausbildung mit der Maturitätsprüfung Typus B im Jahr 1964 ab. Gleich darauf begann ich das Medizinstudium an der Universität Zürich (3. propädeutisches Examen 1968). Abschluss mit dem Staatsexamen Juni 1971.

